

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
31. Dezember 2003 (31.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/000805 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 205/08**,  
C07F 9/568, A61K 31/397, A61P 3/06, 9/10

Schwabenheim (DE). **SCHAEFER, Hans-Ludwig**; Stein-  
gasse 7, 65239 Hochheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/005816

(74) **Gemeinsamer Vertreter: AVENTIS PHARMA  
DEUTSCHLAND GMBH**; Patent- und Lizenzabteilung,  
Industriepark Höchst, Geb. K. 801, 65926 Frankfurt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
4. Juni 2003 (04.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 27 508.4 19. Juni 2002 (19.06.2002) DE

(71) **Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND  
GMBH** [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt  
(DE).

(72) **Erfinder: JAEHNE, Gerhard**; Seebachstrasse 22, 65929  
Frankfurt (DE). **FRICK, Wendelin**; Schornmühlstrasse  
3, 65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). **FLOHR, Ste-  
fanie**; St. Galler Ring 142, CH-4054 Basel (CH).  
**LINDENSCHMIDT, Andreas**; Brahmstr. 4, 65812  
Bad Soden (DE). **GLOMBIK, Heiner**; Am Lotzen-  
wald 42, 65719 Hofheim (DE). **KRAMER, Werner**;  
Henry-Moisand-Strasse 19, 55130 Mainz-Laubenheim  
(DE). **HEUER, Hubert**; Am Sportfeld 74, 55270

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

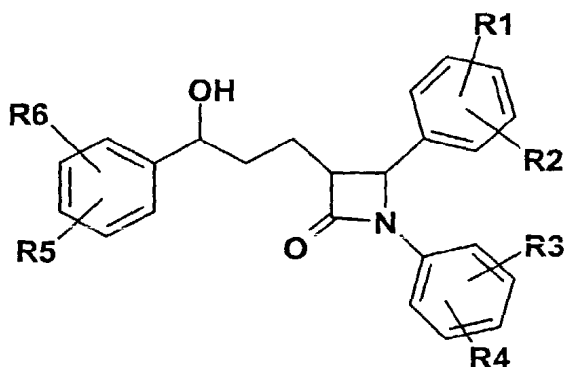
**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** DIPHENYL AZETIDINONES SUBSTITUTED BY ACIDIC GROUPS, METHOD FOR THEIR PRODUCTION,  
MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS AND USE THEREOF

(54) **Bezeichnung:** SÄUREGRUPPEN-SUBSTITUIERTE DIPHENYL AZETIDINONE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTEL-  
LUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG



(I)

(57) **Abstract:** The invention relates to  
compounds of formula (I), in which R1, R2,  
R3, R4, R5 and R6 are defined as cited, in  
addition to their physiologically compatible  
salts. The compounds are suitable for use e.g.  
as hypolipidaemics.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung  
betrifft Verbindungen der Formel (I), worin  
R1, R2, R3, R4, R5, und R6 die angegebenen  
Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch  
verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen  
sich z.B. als Hypolipidämika.

WO 2004/000805 A1

## Beschreibung

Säuregruppen-substituierte Diphenylazetidinone, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

5

Die Erfindung betrifft mit Säuregruppen substituierte Diphenylazetidinone, deren physiologisch verträgliche Salze sowie physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits Diphenylazetidinone (wie z.B. Ezetimibe) sowie deren Verwendung zur

10 Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. Drugs of the Future 2000, 25(7):679-685) und US 5,756,470].

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu

15 stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten.

Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen, sehr gering resorbierbar sind. Unter sehr gering resorbierbar wird eine intestinale Resorption kleiner 10%, bevorzugt kleiner oder gleich 5% verstanden.

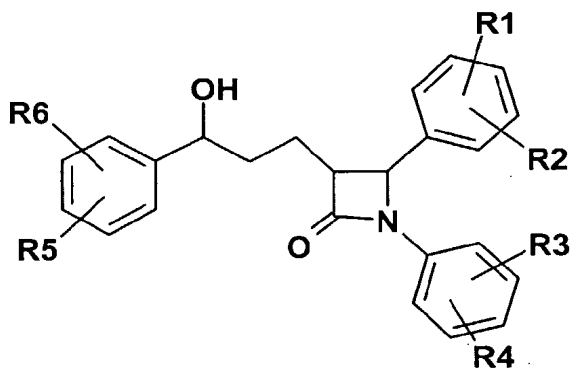
20

Die neuen Verbindungen sollen insbesondere eine geringere Resorption als Ezetimibe auf weisen.

Bei geringerer Resorption zeigen pharmazeutische Wirkstoffe in der Regel deutlich weniger Nebenwirkungen.

25

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



I

5

worin bedeuten

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkylen-(LAG)<sub>n</sub>,

10

wobei n = 1 – 5 sein kann und wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch –S(O)<sub>n</sub>–, mit n = 0 – 2, –O–, –(C=O)–, –(C=S)–, –CH=CH–, –C≡C–, –N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)–, –N(Phenyl)–, –N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl)–, –N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH)– oder –NH– ersetzt sein können;

15

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

20

C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

25

NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-

$\text{CH}_3$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CONH}_2$ ;

$(\text{LAG})_n$   $-(\text{CH}_2)_{1-10}\text{-SO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-P(O)(OH)}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-O-P(O)(OH)}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-COOH}$  und  $n = 1 - 5$  sein kann;

5

wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung

$(\text{C}_0\text{-C}_{30})\text{-Alkylen}-(\text{LAG})_n$ , wobei  $n = 1 - 5$  ist und wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch  $-\text{S(O)}_n-$ , mit  $n = 0 - 2$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-$ ,  $-(\text{C}=\text{S})-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl})-$ ,  $-\text{N}(\text{Phenyl})-$ ,  $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl-Phenyl})-$ ,  $-\text{N}(\text{CO}-(\text{CH}_2)_{1-10}\text{-COOH})-$

10 oder  $-\text{NH}-$  ersetzt sein können,

besitzen muß,

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze;

wobei die Verbindung 2- $\{[4-(4-\{1-(4\text{-Fluor-phenyl})-3-[3-(4\text{-fluor-phenyl})-3\text{-hydroxy-}$

15 propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-phenoxy)-butyl]-methyl-amino}-ethansulfonsäure sowie solche Verbindungen, bei welchen die Reste R1 – R6 die Bedeutung  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-10}\text{-COOH}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkylen-COOH}$  oder  $-\text{COOH}$  haben, ausgenommen sind.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin mindestens einer der Reste R1 bis

20 R6 die Bedeutung  $(\text{C}_0\text{-C}_{30})\text{-Alkylen}-(\text{LAG})$ , wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch  $-\text{O}-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-$ ,  $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl})-$ ,  $-\text{N}(\text{CO}-(\text{CH}_2)_{1-10}\text{-COOH})-$  oder  $-\text{NH}-$  ersetzt sein können, besitzt.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R1 oder

25 R3 die Bedeutung  $(\text{C}_0\text{-C}_{30})\text{-Alkylen}-(\text{LAG})$  hat, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch  $-\text{O}-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ , oder  $-\text{NH}-$  ersetzt sein können.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung  $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{-Y-W}-(\text{C}_0\text{-C}_{25})\text{-Alkylen-Y'-W'}-(\text{LAG})$  hat; worin ein

30 oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch O-Atome ersetzt sein können und wobei Y und W unabhängig voneinander NH,  $\text{NCH}_3$ ,  $\text{C}=\text{O}$ , O, eine Bindung oder  $\text{S(O)}_n$ , mit  $n = 0 - 2$ , sein können und Y' und W' unabhängig voneinander NH,  $\text{NCH}_3$ ,

C=O, O, eine Bindung oder S(O)<sub>n</sub>, mit n = 0 – 2, sein können oder Y-W oder Y'-W' jeweils für sich zusammen genommen eine Bindung sein kann.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe LAG ein  
5 Carbonsäurerest oder ein Sulfonsäurerest ist.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für  
10 medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure,  
15 Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze  
20 (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-  
25 therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage  
30 ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

10

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

15 Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar. Die Verbindungen der Formel I eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

20

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den  
25 gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B.  
30 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des

vom Salz abgeleiteten Diphenylazetidinon-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der

5 Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten

10 kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen

15 gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu

20 behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat,

25 Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in

30 separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in

einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren  
5 zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der  
10 Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer  
15 geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale)  
20 Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

25 Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den  
30 Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.



Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® oder HMR 1964, GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise

- 5 Sulphonylfharnstoffe, Biguadine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse
- 10 beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmiteleinnahe verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
- 25 Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW

1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
5 Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Bay 13-9952, BMS-201038, R-103757,  
verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor, wie z.B. HMR 1453, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
15 Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Bay 194789, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin,  
Colesolvam, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer, wie z.B. HMR1171, HMR1586,  
verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen synthetase inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
10 Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Gliclazid,  
20 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in  
25 Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl)-  
30 methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Gliazid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit  
5 mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

- 10 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC-3- oder MC-4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten, MCH (Melanin-konzentrierendes Hormon) Antagonisten, , CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren,  
15 gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -  
20 Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

- 25 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

- 30 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen, wie z.B. Caromax<sup>®</sup> verabreicht. Die Kombination mit Caromax<sup>®</sup> kann in einer Zubereitung erfolgen, oder

durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax<sup>®</sup>. Caromax<sup>®</sup> kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden. Die Kombination von Verbindungen der Formel I mit Caromax<sup>®</sup> zeichnet sich neben einer Wirkverbesserung, insbesondere in der LDL-

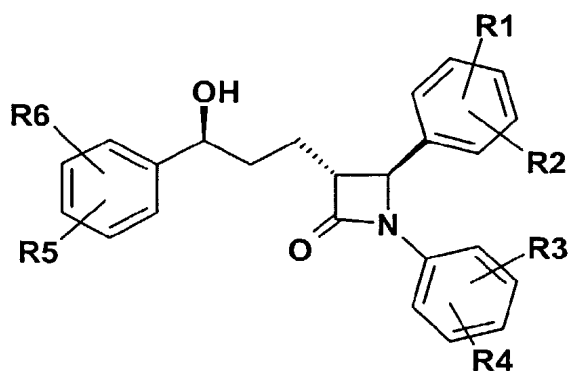
5 Cholesterinsenkung, gegenüber den Einzelwirkstoffen, auch durch Ihre verbesserte Verträglichkeit aus.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und  
10 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Stereoisomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereomerengemische der  
15 Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt auf chromatographischem Weg.

Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I mit folgender Struktur:

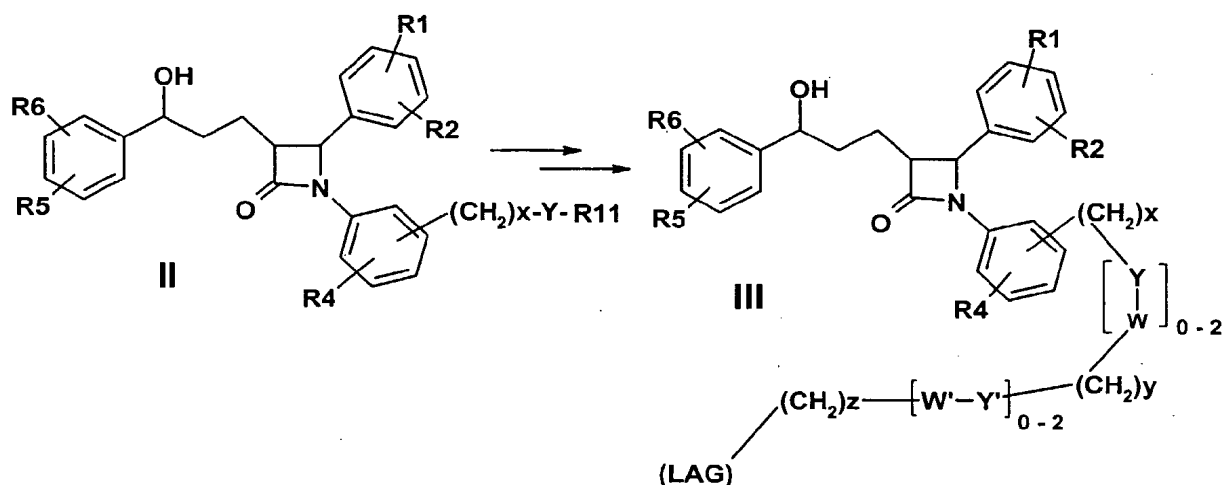
20



25 Als Aminoschutzgruppen werden bevorzugt der durch katalytische Hydrierung abspaltbare Benzyloxycarbonyl-(Z-)Rest, der durch schwache Säuren abspaltbare 2-

(3,5-Dimethyloxyphenyl)propyl(2)oxycarbonyl (Ddz-) oder Trityl- (Trt)-Rest, der durch Säuren wie 3M Salzsäure abspaltbare t-Butylcarbamate (BOC-)-Rest und der durch sekundäre Amine abspaltbare 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl- (Fmoc)-Rest herangezogen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Diphenylazetidinonderivaten der Formel I.



- 5 Y kann S, O, (C=O), (C=S), CH=CH, C≡C, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl), N(Phenyl), N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl), N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH) oder NH bedeuten;  
 R11 kann H oder im Falle, dass Y = (C=O) oder (C=S) ist, OH bedeuten;  
 W, Y' und W' können, unabhängig voneinander und von Y, -S(O)<sub>n</sub>-, mit n = 0 – 2, -O-,  
 10 -(C=O)-, -(C=S)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)-, -N(Phenyl), -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl)-, -N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH)- oder -NH- oder eine Bindung bedeuten;  
 x, y und z können unabhängig voneinander 0 bis 10 bedeuten.

Die Verknüpfung von  $-(CH_2)_x-Y-R_{11}$  in Verbindung II kann alternativ auch an einem  
 15 der anderen beiden Phenylringen sein.

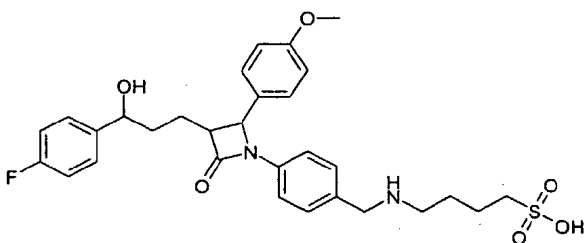
Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man z.B. ein Amin oder eine Hydroxy-Verbindung der Formel II mit einem Alkylierungs- oder einem Acylierungsreagenz umsetzt, das bevorzugt in  
 20 omega-Position eine weitere Funktionalität – evtl. in geschützter Form - trägt. Diese wird (nach Entschützung) zur Anknüpfung der (LAG) verwendet, beispielsweise unter Ausbildung von Ether-, Amin oder Amidbindungen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne

dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

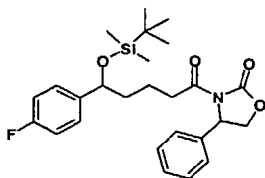
### 5 Beispiel I

4-{4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamino}-butane-1-sulfonsäure (6)



10

a) 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on (1)



15

27 g 3-[5-(4-Fluor-phenyl)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden mit 13,6 g Tert.-Butyl-Dimethylsilylchlorid und 10,2 g Imidazol in 36 ml Dimethylformamid gelöst und 90 min. bei 60°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch in Essigsäureethylester gelöst und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on (1) mit dem Molekulargewicht 471,65 ( $C_{26}H_{34}FNO_4Si$ ); MS (ESI): 340.28 ( $MH^+ - HOSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ ).

25



- b) 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo- 4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril (2)

16,2 g 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden in 350 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 19,8 ml Hünig Base und mit 10,14 g 4-[(4-Methoxy-phenylimino)-methyl]-benzonitril versetzt und auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zur gekühlten Lösung fügt man 8,52 ml Trimethylsilyltriflat hinzu und rührt 30 min. bei  $-10^{\circ}\text{C}$ . Die Lösung wird nun auf  $-30^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, und es werden 44 ml Titan-tetrachloridlösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei  $-30$  bis  $-40^{\circ}\text{C}$  gerührt. Danach lässt man die Lösung sich auf Raumtemperatur erwärmen, wäscht die Reaktionslösung nacheinander mit 200 ml 2N Schwefelsäure, 300 ml 20%iger Natriumhydrogensulfatlösung und ges. Kochsalzlösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäureethylester 3/1 gereinigt. Man erhält 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo- 4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril (2) mit dem Molekulargewicht 707,93 ( $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{FN}_3\text{O}_5\text{Si}$ ); MS (ESI): 590.51 ( $\text{MH}^+$  -  $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2$ ).

- c) 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril (3)

13,2 g 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo- 4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril werden in 380 ml Methyl-tert.-Butylether gelöst, mit 18,6 ml N,O-Bis(trimethylsilyl)-acetamid und 1,86 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion fügt man 10 ml Essigsäure zu, engt die Reaktionsmischung im Vakuum ein und reinigt den Rückstand über Kieselgel mit Toluol/Essigsäureethylester 50/1. Man erhält 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy- phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril (3) mit dem Molekulargewicht 544,75 ( $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Si}$ ); MS (ESI): 545.56 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

- d) 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]- benzonitril (4)

5

3.5 g 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril werden in 65 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,74 ml Essigsäure und 8,03 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 4,82  
10 ml der Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung nachgegeben und weitere 3 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt, und der Rückstand wird chromatographisch über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäureethylester 2/1 gereinigt. Man erhält 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]- benzonitril (4) mit dem  
15 Molekulargewicht 430,48 ( $C_{26}H_{23}FN_2O_3$ ); MS (ESI): 431.24 ( $M+H^+$ ).

- e) 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)- azetidin-2-on (5)

20

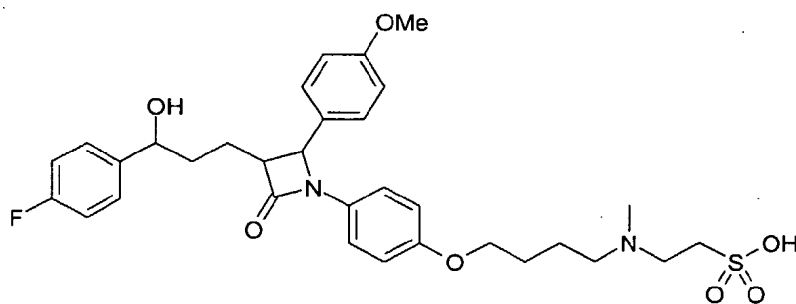
1,22 g 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]- benzonitril werden in 90 ml Ethanol gelöst, mit 10 ml konz. Ammoniaklösung und einem Überschuß Raney-Nickel versetzt und 8 h bei 60°C und einem Druck von 10 bar Wasserstoff gerührt. Die Reaktionsmischung kühlt über Nacht auf  
25 Raumtemperatur ab; anderntags wird vom Katalysator abgetrennt, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand chromatographisch über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniak-Lösung 10/1/0.1 gereinigt. Man erhält 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on (5) mit dem Molekulargewicht 434,51 ( $C_{26}H_{27}FN_2O_3$ ); MS (ESI): 418.2  
30 ( $MH^+ - NH_3$ ).

- f) 4-{4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamino}-butane-1-sulfonsäure (6)

87 mg des obigen Benzylamins werden bei Raumtemperatur in 3 ml trockenem  
 5 Acetonitril gelöst, mit 40 µl 1,4-Butansulton versetzt und 12 h unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wird im Vakuum eingeeengt und chromatographisch (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol 85/15 + 10% Wasser) gereinigt. Man erhält 4-{4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamino}-butane-1-sulfonsäure (6) mit dem Molekulargewicht 570,69  
 10 (C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S); MS (ESI): 553,28 (MH<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O).

#### Beispiel II

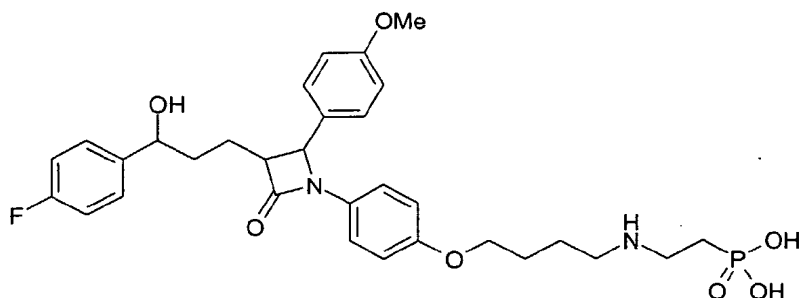
- 15 2-[(4-{4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-phenoxy}-butyl)-methyl-amino]-ethylsulfonsäure (8):



- 20 In 6 ml absolutem Methanol werden 130 mg 3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-1-[4-(4-fluor-butoxy)-phenyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on (7) gelöst. Dann werden 120 mg N-Methyltaurin in 2 ml Wasser und 60 mg Kaliumcarbonat zugegeben. Bei 50 °C wird 24 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand über präparative Chromatographie gereinigt. Nach  
 25 Gefriertrocknung wird das Produkt (50 mg) als Öl erhalten.  
 C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S ESIMS m/z: 614 (M<sup>+</sup>)

## Beispiel III

[2-(4-{4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-5 1- yl]-phenoxy}-butylamino)-ethyl]-phosphonsäure (9):

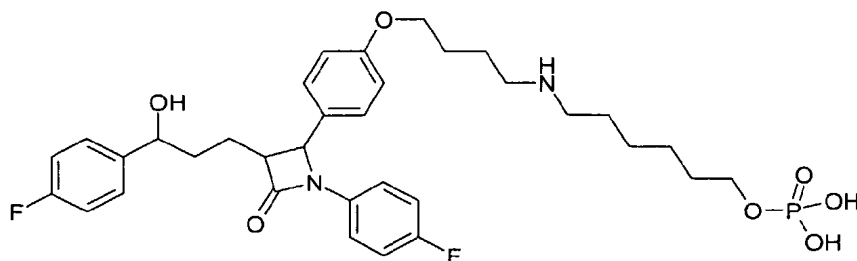


In 6 ml absolutem Methanol werden 200 mg 3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-1-  
10 [4-(4-fluor-butoxy)-phenyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on (7) gelöst. Dann werden  
165 mg 1-Aminoethylphosphat und 247 mg Kaliumcarbonat in 3 ml Wasser gelöst  
zugegeben. Bei 90 °C wird 8 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wird am  
Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand über präparative Chromatographie  
gereinigt. Nach Gefriertrocknung wird das Produkt (47 mg) als Öl erhalten.

15 C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P ESIMS m/z: 600 (M<sup>+</sup>)

## Beispiel IV

20 Phosphorsäure-mono-{6-[4-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluorfluor-phenyl)-3-hydroxy-  
propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy)-butylamino]-hexyl} ester (10):



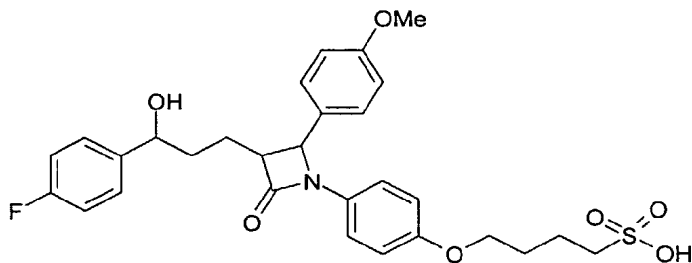
In 6 ml absolutem Methanol werden 115 mg 1-(4-Fluorfluor-phenyl)-3-[3-(4-fluorfluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(2-fluoromethoxy-ethoxy)-phenyl]-azetidin-2-on (7) gelöst. Dann werden 130 mg 6-Amino-1-hexylphosphat in 1,5 ml Wasser und 107 mg Kaliumcarbonat zugegeben. Bei 70 °C wird über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand über präperative Chromatographie gereinigt. Nach Gefriertrocknung wird das Produkt als Öl erhalten.

$C_{34}H_{43}F_2N_2O_7P$  ESIMS m/z: 660 ( $M^+$ )

10

#### Beispiel V

4-{4-[3-[3-(4-Fluorfluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-phenoxy}-butan-1-sulfonsäure (12):

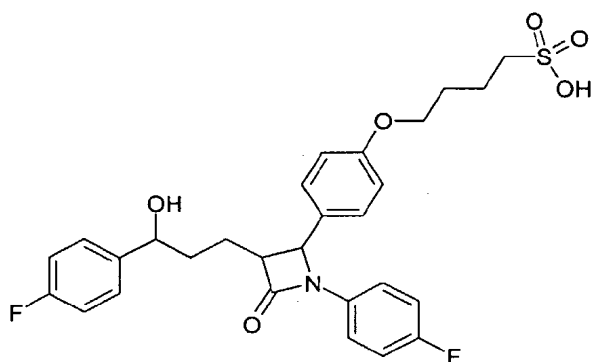


In 4 ml absolutem Dimethylformamid werden 160 mg 3-[3-(4-Fluorfluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-1-(4-hydroxy-phenyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on (11) gelöst. Es werden 210 mg gepulvertes Kaliumcarbonat und 42 mg 1,4,-Butansulton zugegeben. Bei Raumtemperatur wird über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird unter Ölpumpenvakuum eingeeengt, mit Dichlormethan aufgenommen und 1x mit Wasser gewaschen. Mit 2N Salzsäure wird die wässrige Phase angesäuert und 2x mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über eine 10 g  $SiO_2$ -Kartusche chromatographiert (Dichlormethan / Methanol = 5/1). Das Produkt (72 mg) wird als Öl erhalten.

$C_{29}H_{32}FNO_7S$  ESIMS  $m/z$ : 557 ( $M^+$ )

### 5 Beispiel VI

4-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy)-butan-1-sulfonsäure (13):



10

In 6 ml absolutem Dimethylformamid werden 250 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on (7) gelöst. Es werden 337 mg gepulvertes Kaliumcarbonat und 69  $\mu$ l 1,4,-Butansulton zugegeben. Bei Raumtemperatur wird über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird filtriert und unter  
 15 Ölpumpenvakuum eingengt. Der Rückstand wird über eine 10 g  $SiO_2$ -Kartusche chromatographiert (Dichlormethan / Methanol = 5/1) und aus Diethylether kristallisiert. Das Produkt (131 mg) wird als Feststoff erhalten.

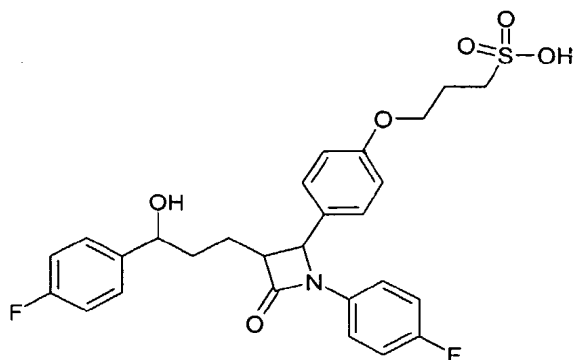
$C_{28}H_{29}F_2NO_6S$  ESIMS  $m/z$ : 546 ( $M^+$ )

20

### Beispiel VII

3-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy)-propan-1-sulfonsäure (14):

25

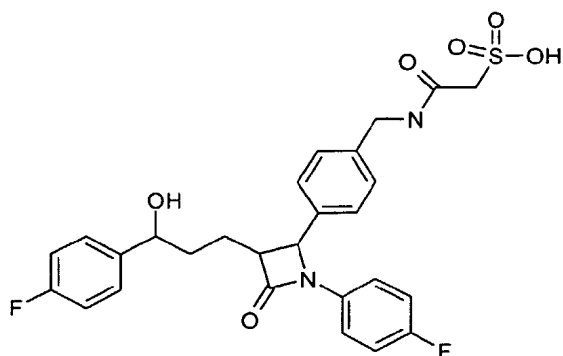


In 6 ml absolutem Dimethylformamid werden 250 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on (7) gelöst. Es werden 337 mg gepulvertes Kaliumcarbonat und 59 µl 1,3,-Propansulton zugegeben. Bei Raumtemperatur wird über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird filtriert und unter Ölpumpenvakuum eingengt. Der Rückstand wird über eine 10 g SiO<sub>2</sub>-Kartusche chromatographiert (Dichlormethan / Methanol = 5/1) und aus Diethylether kristallisiert. Das Produkt (250 mg) wird als Feststoff erhalten.

10 C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>6</sub>S ESIMS m/z: 532 (M<sup>+</sup>)

#### Beispiel VIII

15 (4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methansulfonsäure (18):



- a) 4-[5-(4-Fluor-phenyl)-1-(4-fluor-phenylamino)-5-hydroxy-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3- carbonyl)-pentyl]-benzonitril (15):

5 2.5 g 3-[5-(4-Fluor-phenyl)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden in 30 ml Dichlormethan unter Argon gelöst, dazu gibt man 3.9 g 4-[(4-Fluor-phenylimino)-methyl]-benzonitril und kühlt auf  $-10^{\circ}\text{C}$ . Zu dieser Mischung gibt man 6.4 ml Diisopropylethylamin und innerhalb von 30 min 4.05 ml Trimethylsilylchlorid, so dass die Temperatur  $-5^{\circ}\text{C}$  nicht übersteigt. Bei dieser Temp. wird 1 Std. nachgerührt  
10 und dann auf  $-25^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Dann werden 0.8 ml Titan-tetrachlorid langsam zugegeben. Die dunkle Mischung wird über Nacht bei  $-25$  bis  $-30^{\circ}\text{C}$  gerührt danach mit 35 ml 7proz. Weinsäurelösung zersetzt und 1 Std. bei Raumtemp. nachgerührt. Anschließend gibt man 15 ml einer 20%igen Natriumhydrogencarbonatlösung dazu und rührt erneut 1 Std. Nach Phasentrennung wird die org. Phase mit 30 ml Wasser  
15 gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und auf ca. 10 ml eingengt. Nach Zugabe von 2 ml Bistrimethylsilylacetamid erwärmt man 30 min. zum Rückfluss und engt danach i.Vak. ein. Der Rückstand wird mit Ethylacetat/Heptan zur Kristallisation gebracht. Man saugt ab und trocknet i.Vak. Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 653.81 ( $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$ ); MS (ESI<sup>+</sup>): 654.3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 582.2 ( $\text{M}+\text{H}^+ -$   
20  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

- b) {1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzonitril (16):

25

2 g 4-[5-(4-Fluor-phenyl)-1-(4-fluor-phenylamino)-5-hydroxy-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3- carbonyl)-pentyl]-benzonitril (15) werden in 20 ml Methyl-tert.-butyl-ether gelöst und mit 100 mg Tetrabutyl- ammoniumfluorid-Trihydrat und 1.3 ml Bistrimethylsilylacetamid ca. 1 h auf  $40^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Man verfolgt die Reaktion im  
30 Dünnschichtchromatogramm. Nach beendeter Umsetzung setzt man zunächst 0.2 ml Eisessig zu, rührt 30 min und engt ein. Der Rückstand wird mit 20 ml einer Mischung von Isopropanol / 2N Schwefelsäure = 10:1 versetzt und 1 Std. gerührt. Nach Zugabe



einer Spatelspitze festem Natriumhydrogencarbonat engt man erneut i. Vak. ein, nimmt mit Ethylacetat auf, wäscht die org. Phase mit Wasser, trocknet und reinigt nach Entfernen des Lösemittels den Rückstand durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol} = 100:1$ ). Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 418.45 (5  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ); MS (DCI<sup>+</sup>): 419 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

c) 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on (17):

10

200 mg {1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzonitril (16) werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 0.5 ml konz. Ammoniak über Raney-Nickel 30 Std bei 75 bar Wasserstoff und 25°C hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, engt i. Vak. ein und reinigt den Rückstand durch Säulenfiltration ( $\text{SiO}_2$ , 15  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}/\text{NH}_3$  conc = 100:10:1). Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 422.5 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ); MS (DCI<sup>+</sup>): 423 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 405 ( $\text{M}+\text{H}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ).

d) (4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methansulfonsäure (18):

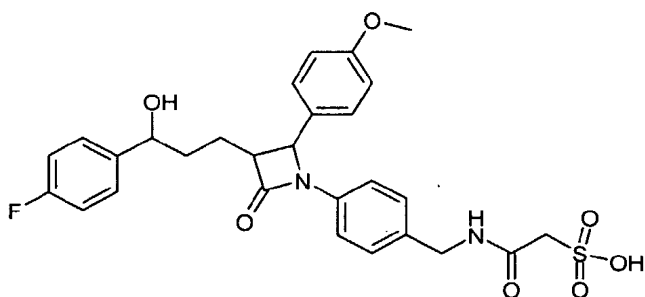
20

Zu einer Lösung aus 40 mg Sulfoessigsäure, 110 µl Diisopropylcarbodiimid, 76 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid wird eine Lösung aus 120 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on (17), 48 µl Diisopropylethylamin in 1 ml Dimethylformamid gegeben 25 und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeengt und über HPLC(Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 544.58 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_1$ ); MS (ESI) 527.10 ( $\text{M} + \text{H}^+ -$  30  $\text{H}_2\text{O}$ )

## Beispiel IX

{4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-methanesulfonsäure (19):

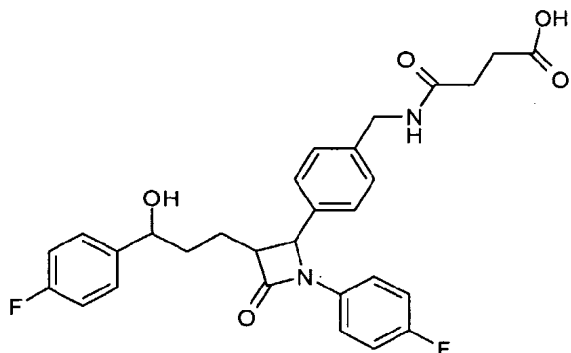
5



Zu einer Lösung aus 20 mg Sulfoessigsäure, 55 µl Diisopropylcarbodiimid, 38 mg Hydroxybenzotriazol in 1 ml Dimethylformamid wird eine Lösung aus 60 mg 1-(4-aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on (5) in 1 ml Dimethylformamid gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und über HPLC(Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 556.61 ( $C_{28}H_{29}F_1N_2O_7S_1$ ); MS (ESI) 539.05 ( $M + H^+ - H_2O$ )

## Beispiel X

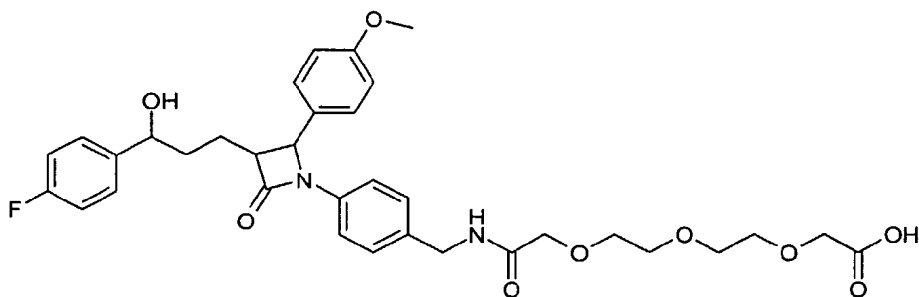
N-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzyl)-succinaminsäure (20):



Zu einer Lösung aus 279 mg Bernsteinsäure, 92  $\mu$ l Diisopropylcarbodiimid, 80 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid wird eine Lösung aus 100 mg 4-(4-aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on (17), 33  $\mu$ l Triethylamin in 2 ml Dimethylformamid gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und über HPLC(Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 522.55 ( $C_{27}H_{26}F_2N_2O_6S_1$ ); MS (ESI) 545.19 ( $M + Na^+$ )

#### Beispiel XI

15 {2-[2-({4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (21):



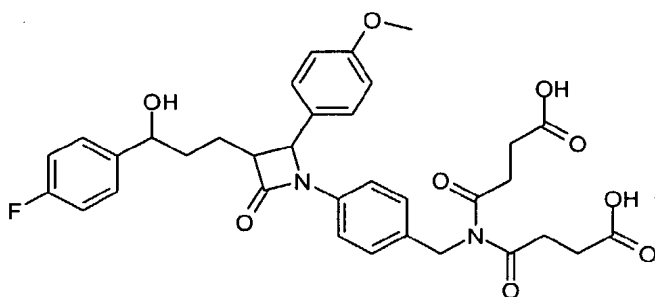
20 Zu einer Lösung aus 327 mg 3,6,9-Trioxaundecandisäure, 57  $\mu$ l Diisopropylcarbodiimid, 50 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid wird

eine Lösung aus 64 mg 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on (5), 21 µl Triethylamin in 1 ml Dimethylformamid gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und über HPLC(Knauer Eurospher-100-10-C18, 5 Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 638,70 ( $C_{34}H_{39}F_1N_2O_9$ ); MS (ESI) 639.27 ( $M + H^+$ )

10

## Beispiel XII

4-((3-Carboxy-propionyl)-{4-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-amino)-4-oxo-buttersäure (22):



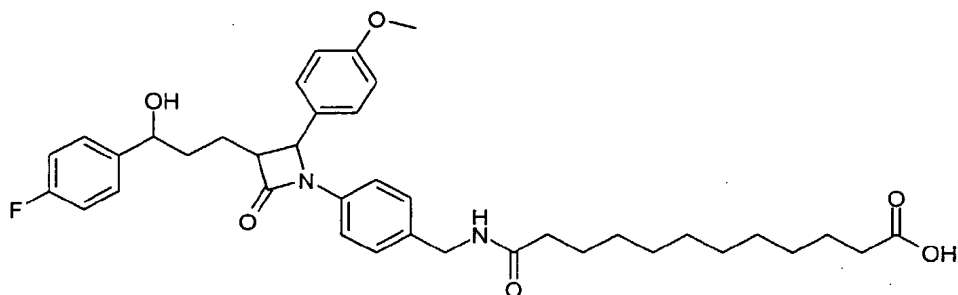
15

Zu einer Lösung aus 190 mg Bernsteinsäure, 63 µl Diisopropylcarbodiimid, 55 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid wird eine Lösung aus 70 mg 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on (5), 23 µl Triethylamin in 1 ml Dimethylformamid gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und über HPLC(Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 634.4 ( $C_{34}H_{35}F_1N_2O_9$ ); MS (ESI-neg.) 633.22 ( $M - H^+$ )

25

## Beispiel XIII

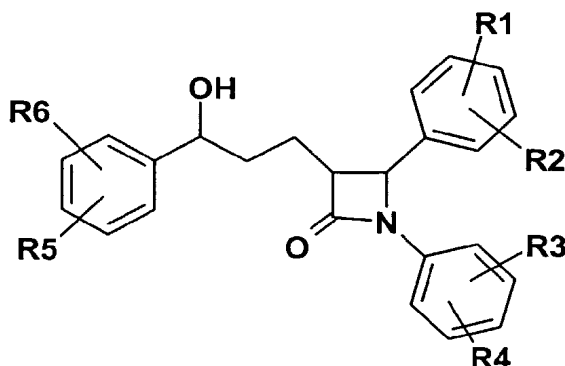
11-{4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-undecansäure (23):



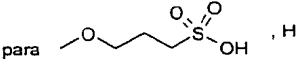
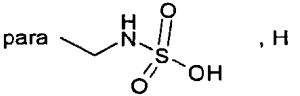
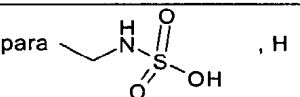
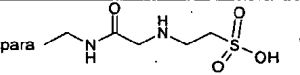
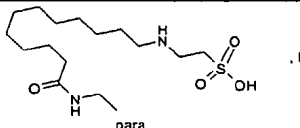
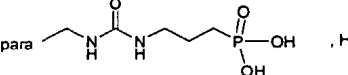
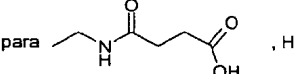
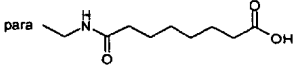
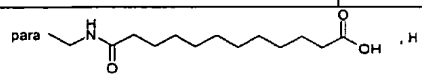
5

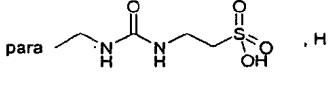
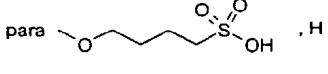
Zu einer Lösung aus 371 mg Dodecandisäure, 63 µl Diisopropylcarbodiimid, 55 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid wird eine Lösung aus 70 mg 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on (5), 23 µl Triethylamin in 1 ml Dimethylformamid gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und über HPLC(Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 646.81 ( $C_{38}H_{47}F_1N_2O_6$ ); MS (ESI) 647.35 ( $M + H^+$ )

15 Tabelle 1: Verbindungen der Formel I



I

Bsp.	R1, R2	R3, R4	R5, R6	Molekul r-gewicht der freien Base bzw. Säure (berechn et)	Molekul ar- gewicht (gefund en)
XIV		para-F, H	para-F, H	531,58	532,4 (MH <sup>+</sup> )
XV		para-F, H	para-F, H	502,54	503,3 (MH <sup>+</sup> )
XVI	para-F, H		para-F, H	514,58	515,4 (MH <sup>+</sup> )
XVII	para-O-CH <sub>3</sub> , H		para-F, H	599,68	599,21 (M <sup>+</sup> )
XVIII	para-O-CH <sub>3</sub> , H		para-F, H	739,95	740,42 (MH <sup>+</sup> )
XIX	para-O-CH <sub>3</sub> , H		para-F, H	599,60	600,34 (MH <sup>+</sup> )
XX	para-O-CH <sub>3</sub> , H		para-F, H	534,59	534,4 (MH <sup>+</sup> )
XXI		para-F, H	para-F, H	578,66	561,25 (MH <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> O)
XXII		para-F, H	para-F, H	634,77	617,31 (MH <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> O)

XXIII	para-F, H	 <chem>FC1=CC=C(C=C1)CNC(=O)NCCS(=O)(=O)O</chem>	para-F, H	585,65	567,70 (MH <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> O)
XXIV	para-O-CH <sub>3</sub> , H	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CNC(=O)NCCS(=O)(=O)O</chem>	para-F, H	557.64	557.19 (M <sup>+</sup> )

XXV		Para-F, H	para-F, H	660.70	660.28 (M <sup>+</sup> )
XXVI		para-O-CH <sub>3</sub> , H	para-F, H	600.62	600.24 (M <sup>+</sup> )
XXVII		para-O-CH <sub>3</sub> , H	para-F, H	614.73	597.32 (M-H <sub>2</sub> O) <sup>+1</sup>
XXVIII		para-F, H	para-F, H	559,64	560,4 (MH <sup>+</sup> )
XXIX		para-F, H	para-F, H	545,61	546,3 (MH <sup>+</sup> )
XXX		para-F, H	para-F, H	727,91	710,23 (MH <sup>+</sup> -H <sub>2</sub> O)
XXXI		para-O-CH <sub>3</sub> , H	para-F, H	753,93	752,32 (M-H <sup>+</sup> ); gemessen im Negativmodus)
XXXII		para-F, H	para-F, H	573,62	572,09 (M-H <sup>+</sup> ); gemessen im Negativmodus)
XXXIII		para-F, H	para-F, H	587,67	586,18 (M-H <sup>+</sup> ); gemessen im Negativ-



					modus)
--	--	--	--	--	--------

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurden mit der nachfolgend beschriebenen Methode auf ihre Wirkung geprüft:

5  
**Beeinflussung der Cholesterolabsorption +  $^3\text{H}$ - Taurocholsäureausscheidung anhand der fäkalen Ausscheidung an der Maus, Ratte oder Hamster**

NMRI- Mäuse, Wistar-Ratten, oder Golden Syrian Hamster (in Gruppen von n=4-6)  
 10 werden unter Standarddiät (Altromin, Lage (Lippe)) in Stoffwechselkäfigen gehalten. Am Nachmittag vor Gabe der radioaktiven Tracer ( $^{14}\text{C}$ -Cholesterol) werden die Tiere nüchtern gesetzt und auf Gitterroste adaptiert.

Zusätzlich werden die Tiere werden 24 Stunden vor der peroralen Applikation der  
 15 Testmahlzeit ( $^{14}\text{C}$ -Cholesterol in Intralipid® 20, Pharmacia-Upjohn) mit  $^3\text{H}$ -TCA (Taurocholic acid) s.c. gelabelt (z.b. 1  $\mu\text{Ci}$ /Maus bis 5  $\mu\text{Ci}$ /Ratte)

Cholesterolabsorptionstest: 0,25 ml/Maus Intralipid ® 20 (Pharmacia- Upjohn)  
 ((Spikung mit 0,25  $\mu\text{Ci}$   $^{14}\text{C}$ -Cholesterol in 0,1 mg Cholesterol) werden peroral mit der  
 20 Schlundsonde verabreicht.

Testsubstanzen werden getrennt in 0,5 %/ (Methylcellulose (Sigma)/5% Solutol (BASF, Ludwigshafen ) oder geeignetem Vehikel angesetzt.

Das Applikationsvolumen der Testsubstanz beträgt 0,5 ml /Maus. Die Testsubstanz  
 25 wird unmittelbar vor der Testmahlzeit (Intralipid mit  $^{14}\text{C}$ -Cholesterol-label) (Cholesterolabsorptionstest) appliziert.

Der Kot wird über 24 h gesammelt: die fäkale Elimination von  $^{14}\text{C}$ -Cholesterol und  $^3\text{H}$  Taurocholsäure (TCA) nach 24 Std. wird bestimmt.

30  
 Die Lebern werden entnommen, homogenisiert und Aliquots im Oximaten (Model 307,

Packard) verbrannt zur Bestimmung der aufgenommenen/resorbierten Menge an  $^{14}\text{C}$ -Cholesterol.

### Auswertung:

#### 5 Kotproben:

Gesamtgewicht bestimmen, mit Wasser auf definiertes Volumen auffüllen, dann homogenisieren, Aliquot eintrocknen und im Oximat (Model 307, Packard zur Verbrennung von radioaktiv gelabelten Proben) verbrennen: Die Menge von radioaktiv  $^3\text{H}$ -  $\text{H}_2\text{O}$  und  $^{14}\text{C}$ -  $\text{CO}_2$  wird hochgerechnet auf die ausgeschiedene Menge an  $^3\text{H}$ -

10 Taurocholsäure bzw.  $^{14}\text{C}$ -Cholesterol (Dual-Isotopen-Technik). Die  $\text{ED}_{200}$ -Werte werden als Dosis aus einer Dosiswirkungskurve interpoliert als diejenige Dosis, die die Ausscheidung an TCA bzw. Cholesterol verdoppeln, bezogen auf eine zeitgleich behandelte Kontrollgruppe.

#### 15 Leberproben:

Die aufgenommene Menge von  $^{14}\text{C}$ -Cholesterols in die Leber wird bezogen auf die applizierte Dosis. Die  $\text{ED}_{50}$  Werte werden interpoliert aus einer Dosiswirkungskurve als diejenige Dosis, die die Aufnahme von  $^{14}\text{C}$ - Cholesterol in die Leber halbiert (50%), bezogen auf eine Kontrollgruppe

20

Die folgenden  $\text{ED}_{50}$  -Werte belegen die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I

Beispiel Nr.	$\text{ED}_{50}$ (Leber) [mg/Maus]
25	
I	1.0
II	> 0.1
IV	0.3
VIII	0.3
30 IX	< 1.0
X	< 1.0
XIII	< 0.1

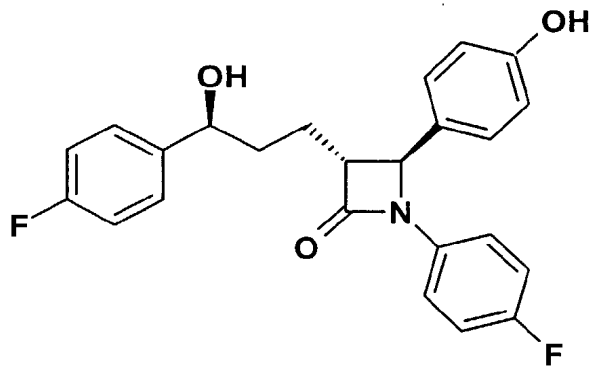
XVIII	0.005
XXI	0.1
XXII	0.1
XXV	0.3
5 XXVIII	0.3

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I eine sehr gute Cholesterin senkende Wirkung besitzen.

**Resorbierbarkeit:**

Die Resorbierbarkeit der Verbindungen der Formel I wurde Caco-Zellmodell geprüft (A.R. Hilgers et al., Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the intestinal mucosa, Pharm. Res. 1990 , 7, 902).

Aus den Meßdaten ist abzulesen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen (Referenzstruktur) eine deutlich geringere Resorption aufweisen:

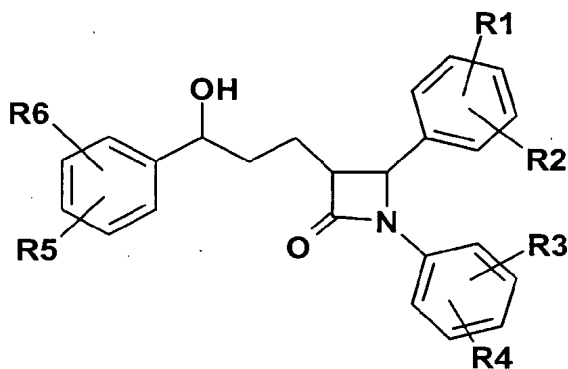


**Referenzstruktur:  
Ezetimibe**

## Patentansprüche:

## 1. Verbindungen der Formel I,

5



I

worin bedeuten

10

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkylen-(LAG)<sub>n</sub>,  
 wobei n = 1 – 5 sein kann und wobei ein oder mehrere C-Atome des  
 Alkylenrests durch –S(O)<sub>n</sub>-, mit n = 0 – 2, –O-, –(C=O)-, –(C=S)-, –CH=CH-,  
 –C≡C-, –N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)-, –N(Phenyl)-, –N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl)-, –N(CO-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH)- oder –NH- ersetzt sein können;

15

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>,  
 CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-  
 C<sub>6</sub>)-Alkinyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder  
 alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

20

C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6  
 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>,  
 CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

25

NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-

$(\text{CH}_2)_n$ -Phenyl, wobei  $n = 0 - 6$  sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{OCF}_3$ , O- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl})_2$ ,  $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CONH}_2$ ;

5

$(\text{LAG})_n$   $-(\text{CH}_2)_{1-10}\text{-SO}_3\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-P(O)(OH)}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-O-P(O)(OH)}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-10}\text{-COOH}$  und  $n = 1 - 5$  sein kann;

wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung

10  $(\text{C}_0\text{-C}_{30})\text{-Alkylen}-(\text{LAG})_n$ , wobei  $n = 1 - 5$  ist und wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch  $-\text{S(O)}_n-$ , mit  $n = 0 - 2$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-$ ,  $-(\text{C}=\text{S})-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl})-$ ,  $-\text{N}(\text{Phenyl})-$ ,  $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl-Phenyl})-$ ,  $-\text{N}(\text{CO}-(\text{CH}_2)_{1-10}\text{-COOH})-$  oder  $-\text{NH}-$  ersetzt sein können, besitzen muß,

15 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze;

wobei die Verbindung 2-[[4-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy)-butyl]-methyl-amino}-ethansulfonsäure sowie solche Verbindungen, bei welchen die Reste R1 – R6 die Bedeutung  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-10}\text{-COOH}$ ,

20  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkylen-COOH}$  oder  $-\text{COOH}$  haben, ausgenommen sind.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

25

R2, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}_3$ , CN,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{Alkyl}$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{Alkyl}$ ,  $\text{CON}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{Alkyl}]_2$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkenyl}$ ,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkynyl}$ ,  $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ , wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

30  $\text{C}(\text{=NH})(\text{NH}_2)$ ,  $\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}]_2$ ,  $\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-Phenyl}$ ,  $\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{SO}-$

- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;  
 5 NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;
- 10 R1, R3 unabhängig voneinander (C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkylen-(LAG) und wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -N(CH<sub>3</sub>)- oder -NH- ersetzt sein können;
- 15 H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;  
 20 C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;  
 25 NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;
- 30 (LAG) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-SO<sub>3</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-P(O)(OH)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-COOH;

wobei immer mindestens einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung (C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkylen-(LAG) und wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylrests durch -O-, -(C=O)-, -N(CH<sub>3</sub>)- oder -NH- ersetzt sein können; besitzen muß,

5 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze;

wobei die Verbindung 2-{[4-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-phenoxy)-butyl]-methyl-amino}-ethansulfonsäure sowie solche Verbindungen, bei welchen die Reste R1 – R6 die Bedeutung –O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-  
10 COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-COOH oder –COOH haben, ausgenommen sind.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

15

R2, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch  
20 Fluor ersetzt sein können;

20

C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>,

25

CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann; NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-  
30 CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

30



R1, R3 unabhängig voneinander  $-(CH_2)_{0-1}-Y-W-(C_0-C_{25})\text{-Alkylen-}Y'\text{-}W'\text{-(LAG)}$ ,  
 worin ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O- ersetzt sein  
 können

5 H, F, Cl, Br, I,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $N_3$ , CN,  $COOH$ ,  $COO(C_1-C_6)\text{Alkyl}$ ,  $CONH_2$ ,  
 $CONH(C_1-C_6)\text{Alkyl}$ ,  $CON[(C_1-C_6)\text{Alkyl}]_2$ ,  $(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ ,  $(C_2-C_6)\text{-Alkenyl}$ ,  $(C_2-$   
 $C_6)\text{-Alkynyl}$ ,  $O-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ , wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder  
 alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;  
 $C(=NH)(NH_2)$ ,  $PO_3H_2$ ,  $SO_3H$ ,  $SO_2-NH_2$ ,  $SO_2NH(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ ,  $SO_2N[(C_1-$   
 10  $C_6)\text{-Alkyl}]_2$ ,  $S-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ ,  $S-(CH_2)_n\text{-Phenyl}$ ,  $SO-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ ,  $SO-$   
 $(CH_2)_n\text{-Phenyl}$ ,  $SO_2-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ ,  $SO_2-(CH_2)_n\text{-Phenyl}$ , wobei  $n = 0 - 6$   
 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  
 CN,  $OCF_3$ ,  $O-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ ,  $(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ ,  $NH_2$  substituiert sein kann;  
 $NH_2$ ,  $NH-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ ,  $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$ ,  $NH(C_1-C_7)\text{-Acyl}$ , Phenyl, O-  
 15  $(CH_2)_n\text{-Phenyl}$ , wobei  $n = 0 - 6$  sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-  
 fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , CN,  $OCF_3$ , O-  
 $(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ ,  $(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ ,  $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$ ,  $SO_2-$   
 $CH_3$ ,  $COOH$ ,  $COO-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ ,  $CONH_2$ ;

20 Y, W, Y' W' unabhängig voneinander NH,  $NCH_3$ ,  $C=O$ , O, eine Bindung oder  $S(O)_n$ ,  
 mit  $n = 0 - 2$ ;  
 oder Y-W oder Y'-W' jeweils zusammen genommen eine Bindung.

(LAG)  $-(CH_2)_{1-10}\text{-}SO_3H$ ,  $-(CH_2)_{0-10}\text{-}P(O)(OH)_2$ ,  $(CH_2)_{0-10}\text{-}O\text{-}P(O)(OH)_2$ ,  $-(CH_2)_{0-10}\text{-}$   
 25  $COOH$ ;

wobei immer mindestens einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung  
 $-(CH_2)_{0-1}\text{-}Y\text{-}W\text{-(}C_0\text{-}C_{25}\text{)-Alkylen-}Y'\text{-}W'\text{-(LAG)}$ , worin ein oder mehrere C-Atome des  
 Alkylenrests durch -O- ersetzt sein können;  
 30 besitzen muß,  
 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze;

wobei die Verbindung 2-{{[4-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy)-butyl]-methyl-amino}-ethansulfonsäure sowie solche Verbindungen, bei welchen die Reste R1 – R6 die Bedeutung  $-O-(CH_2)_{1-10}-COOH$ ,  $(C_1-C_6)$ -Alkylen- $COOH$  oder  $-COOH$  haben, ausgenommen sind.

5

4. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

10 (LAG) Carbonsäurerest oder ein Sulfonsäurerest;  
sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

15

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

7. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren  
20 Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die den Lipidstoffwechsel normalisieren, enthält.

8. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, 5 PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, 10 Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione,  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin- 15 Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ - 20 Agonisten oder Amphetamine enthält.
9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.
- 25 10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.
- 30 11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung des Serumcholesterinspiegels.
- 5 13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.
14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1  
10 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05816

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 C07D205/08 C07F9/568 A61K31/397 A61P3/06 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 18432 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 7 March 2002 (2002-03-07) claims ---	1-14
P, A	WO 02 50027 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27 June 2002 (2002-06-27) claims ---	1-14
P, A	WO 02 50068 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27 June 2002 (2002-06-27) claims ---	1-14
P, A	WO 02 50060 A (AVANTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMB) 27 June 2002 (2002-06-27) claims -----	1-14



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 2003

Date of mailing of the international search report

10/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05816

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0218432	A	07-03-2002	DE 10042447 A1	28-03-2002
			AU 1044602 A	13-03-2002
			BR 0113533 A	15-07-2003
			CA 2420652 A1	26-02-2003
			WO 0218432 A2	07-03-2002
			EP 1315749 A2	04-06-2003
			NO 20030905 A	26-02-2003
			US 2002039774 A1	04-04-2002
<hr/>				
WO 0250027	A	27-06-2002	DE 10064398 A1	27-06-2002
			DE 10152981 A1	08-05-2003
			AU 1609702 A	01-07-2002
			CA 2431983 A1	27-06-2002
			WO 0250027 A1	27-06-2002
			US 2002137689 A1	26-09-2002
<hr/>				
WO 0250068	A	27-06-2002	DE 10064402 A1	27-06-2002
			AU 1917302 A	01-07-2002
			AU 3168802 A	01-07-2002
			WO 0250068 A1	27-06-2002
			WO 0250060 A1	27-06-2002
			US 2002128252 A1	12-09-2002
			US 2002128253 A1	12-09-2002
<hr/>				
WO 0250060	A	27-06-2002	DE 10064402 A1	27-06-2002
			AU 1917302 A	01-07-2002
			AU 3168802 A	01-07-2002
			WO 0250068 A1	27-06-2002
			WO 0250060 A1	27-06-2002
			US 2002128252 A1	12-09-2002
			US 2002128253 A1	12-09-2002
<hr/>				

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D205/08 C07F9/568 A61K31/397 A61P3/06 A61P9/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P C07F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02 18432 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 7. März 2002 (2002-03-07) Ansprüche	1-14
P, A	WO 02 50027 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27. Juni 2002 (2002-06-27) Ansprüche	1-14
P, A	WO 02 50068 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27. Juni 2002 (2002-06-27) Ansprüche	1-14
P, A	WO 02 50060 A (AVANTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMB) 27. Juni 2002 (2002-06-27) Ansprüche	1-14



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. August 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10/09/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chouly, J

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05816

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0218432	A	07-03-2002	DE	10042447 A1	28-03-2002
			AU	1044602 A	13-03-2002
			BR	0113533 A	15-07-2003
			CA	2420652 A1	26-02-2003
			WO	0218432 A2	07-03-2002
			EP	1315749 A2	04-06-2003
			NO	20030905 A	26-02-2003
			US	2002039774 A1	04-04-2002
WO 0250027	A	27-06-2002	DE	10064398 A1	27-06-2002
			DE	10152981 A1	08-05-2003
			AU	1609702 A	01-07-2002
			CA	2431983 A1	27-06-2002
			WO	0250027 A1	27-06-2002
			US	2002137689 A1	26-09-2002
WO 0250068	A	27-06-2002	DE	10064402 A1	27-06-2002
			AU	1917302 A	01-07-2002
			AU	3168802 A	01-07-2002
			WO	0250068 A1	27-06-2002
			WO	0250060 A1	27-06-2002
			US	2002128252 A1	12-09-2002
			US	2002128253 A1	12-09-2002
WO 0250060	A	27-06-2002	DE	10064402 A1	27-06-2002
			AU	1917302 A	01-07-2002
			AU	3168802 A	01-07-2002
			WO	0250068 A1	27-06-2002
			WO	0250060 A1	27-06-2002
			US	2002128252 A1	12-09-2002
			US	2002128253 A1	12-09-2002